

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гостева Владимира Валерьевича «Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции устойчивости к антимикробным препаратам», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) имеют важное медицинское значение ввиду множественной устойчивости к антимикробным препаратам различных классов, что отражается на огромных экономических затратах на лечение инфекций, вызванных данным патогеном. Чрезвычайно актуально также проведение мероприятий по наблюдению за распространением и изменчивостью MRSA с целью прогнозирования возможного появления новых клонов. Диссертационная работа В.В. Гостева, посвященная вопросам молекулярной эпидемиологии, устойчивости к антибиотикам MRSA является актуальной и своевременной. В работе представлены результаты детальной молекулярной характеристики коллекции изолятов MRSA, с использованием стандартных одно- и мультилокусного ПЦР- и сиквенс-типирования. Геномы значительного количества изолятов были секвенированы, что позволило провести сравнительный биоинформатический анализ с включением различных геномов из других географических регионов. Так, были установлены эволюционные взаимосвязи между доминирующим клоном ST8 с Европейскими субклонами, где геномы изолятов из Германии оказались наиболее эволюционно близкими. Интересной находкой оказалась выявление так называемого «клона Газа», выявленного в группе носителей золотистого стафилококка, причем среди различных возрастных групп (дети и взрослые) в двух крупных мегаполисах в нашей стране. Примечательно, что сиквенс-тип ST22 ранее не описывался в России. По результатам геномного секвенирования отмечалось, что геномы Российских изолятов и изолятов из Палестинского региона имеют минимальные различия. Автором также отмечается тенденция к распространению этой генетической линии в мире. Наличие токсина TST, а также фенотип чувствительности к бета-лактамам (OS-MRSA) обуславливают интерес к этому клону, как с практической точки зрения, так и научной. Как отмечает автор, данный клон может служить резервуаром для клонального шифта в будущем. Фенотип OS-MRSA также представляет особый научно-практический интерес. В работе описаны ассоциация данного фенотипа с разными сиквенс-типами, так установлено, что OS-MRSA характерен больше для внебольничной популяции стафилококков. Проведена оценка различных подходов для выявления данного фенотипа, что является весьма полезным для бактериологических лабораторий системы здравоохранения, поскольку использование цефокситина как маркерного антибиотика не всегда достоверно для выявления *mesA*-положительных *S. aureus*. Автором также было показано, что кратковременное воздействие оксациллином на OS-MRSA штаммы, способствует значительному увеличению МПК бета-лактамовых антибиотиков. Эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на фенотипическую чувствительность OS-MRSA к оксациллину, использование бета-лактамов не будет эффективным.

В результатах исследований, посвященных моделированию процессов формирования устойчивости через многократные пассажи штаммов *S. aureus* на средах с антибиотиком, автором выявлены различные механизмы устойчивости. Интересным наблюдением был эффект появления смешанных клонов после воздействия антибиотиками. Данный эффект был назван автором «гетеромутациями». Стоит отметить, что в сериях экспериментов использовались антибактериальные препараты, имеющие прямое клиническое значения для терапии инфекций, вызываемых MRSA, а именно ванкомицин, даптомицин и цефтаролин. По результатам оценки геномов после воздействия антибиотиками были выявлены потенциально новые детерминанты устойчивости и новые мутации, что позволяет дополнить существующие базы данных по *in silico* типированию детерминант устойчивости, включая и точечные мутации.

Диссертационная работа Гостева В.В. сочетает в себе как клинически-ориентированные результаты, так и научно-фундаментальные, которые бесспорно имеют важное значение для науки и практики.

Таким образом, диссертационная работа Гостева В.В. на тему: «Популяционная структура *Staphylococcus aureus* и траектории эволюции устойчивости к антимикробным препаратам», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология, является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями, опубликованными в Постановлениях Правительства РФ от 30.07.2014г. №723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. №101, от 18.03.2023 г. №415, от 26.10.2023 г. №1768, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Гостев Владимир Валерьевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Старший научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

214019, город Смоленск, улица Кирова, дом 46а, а/я 5; телефон +7 (4812) 450608; e-mail: ilya.azizov@antibiotic.ru

доктор медицинских наук



Азизов Илья Сулейманович

Подпись д.м.н. Азизова И.С. заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент



Петров В.С.

24.04.2024

